FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS-OUEST

Année 1974 1975 N° 7

# THÈSE

POUR LE

# DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Jean-Jacques TOURETTE

*Né le 20 août 1949 à Bois-Colombes*

*Présentée et soutenue publiquement le*

# SUR UN CAS D'AGRANULOCYTOSE AIGUE EN RAPPORT AVEC LA PRISE DE SULFAMETOXYDIAZINE

Président de Thèse : Monsieur le Professeur A. D. NENNA

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS 6e
1974

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548124_0032

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS-OUEST

Année 1974 N°

# THÈSE

POUR LE

# DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Jean-Jacques TOURETTE

*Né le 20 août 1949 à Bois-Colombes*

*Présentée et soutenue publiquement le*

# SUR UN CAS D'AGRANULOCYTOSE AIGUE EN RAPPORT AVEC LA PRISE DE SULFAMETOXYDIAZINE

Président de Thèse : Monsieur le Professeur A. D. NENNA

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS 6e
1974

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes Parents

A ma femme et à mon fils

A ma soeur

A mon Maître Monsieur le Professeur NENNA,

Professeur à la Faculté de Médecine

Qui m'a fait l'honneur de
présider cette thèse

A Monsieur le Professeur Agrégé QUEVAUVILLIERS

et au Docteur REMY

A mes Maîtres d'Externat :

Monsieur le Docteur RONAT

Monsieur le Docteur BERTRAND

Monsieur le Docteur LE MELLETIER

Monsieur le Professeur BLANCHET

Monsieur le Docteur BRETON

# SUR UN CAS D'AGRANULOCYTOSE AIGUE EN RAPPORT AVEC LA PRISE DE SULFAMETOXYDIAZINE

# P L A N

- Introduction
- Observation
- La Sulfamétoxydiazine
- Commentaires

I) Les généralités cliniques

II) La recherche du mécanisme allergique, les diverses techniques

A) IN VITRO

1) Test de transformation lymphoblastique

2) Test de SHELLEY (test de dégranulation des basophiles)

B) IN VIVO

Réaction de transfert passif de PRAUSNITZ-KÜSTNER

III) Anticorps impliqués dans les réactions allergiques

IV) Hypothèses physiopathologiques

A) toxique

B) immuno-allergique

- Comparaison avec l'observation

- Thérapeutique de l'agranulocytose, et évolution

- Conclusions

-:-

# INTRODUCTION

-:-

Les agranulocytoses aiguës représentent près de la moitié des accidents hématologiques survenus après traitement médicamenteux, par rapport aux anémies, thrombopénies, et pancytopénies (B. DREYFUS).

Ces accidents ont l'intérêt de comporter une séméiologie précise, des mesures hématologiques définies, et des signes d'appel très pressants. L'agranulocytose pure passe donc assez rarement inaperçue, mais elle est en fait très rare. Nous avons observé parmi plus de 10 000 malades hospitalisés dans le Service de Médecine de l'Hôpital de Poissy, ayant tous subi un ou plusieurs hémogrammes systématiques, 3 agranulocytoses aiguës pures en sept ans.

On connaît depuis longtemps les agranulocytoses dues aux sulfamides. Le mécanisme intime de ces accidents apparaît le plus souvent dans les cas décrits, de type toxique plutôt qu'immuno-allergique.

Dans le cas d'agranulocytose ici rapporté, nous avons pu étudier l'épreuve de la dégranulation des basophiles de lapin, grâce à l'obligeance du Pr Ag. GIUDICELLI, de Melle CARRERE, et de l'équipe du Centre d'Allergologie de l'Hôpital Rotschild.

Cette épreuve de SHELLEY a été positive, ce qui permet d'évoquer un mécanisme immuno-allergique dans le déclenchement de cette agranulocytose.

-:-

OBSERVATION

-:-

Madame Anne P ..., 80 ans, est trouvée inanimée dans la rue le 6 octobre 1973. Elle a vraisemblablement été renversée par une voiture. Elle est transportée au service d'urgence du Centre Hospitalier Inter-communal de Poissy.

Cette malade, asthmatique ancienne depuis l'âge de 43 ans, était atteinte :

- d'un traumatisme crânien ayant entraîné une perte de connaissance de quelques heures, sans séquelle neurologique,
- d'une fracture fermée du fémur droit,
- d'une fracture ouverte du tiers moyen des deux os de la jambe droite.

Après réanimation de la malade, une ostéosynthèse des deux foyers de fracture est pratiquée le jour même.

Les suites opératoires comportent un traitement par la Lincocine® et la Colimycine® jusqu'au 19 octobre 1973, de façon à prévenir une surinfection osseuse. Une sonde urinaire a été posée.

Le 22 octobre 1973, soit trois jours après l'arrêt des antibiotiques l'examen cyto-bactériologique des urines révèle une infection à Colibacilles.

La malade est alors traitée par la Sulfamétoxydiazine (Kiron°), à raison de deux comprimés le premier jour, et un comprimé les jours suivants.

Sur le plan chirurgical, l'évolution est excellente. La malade est toujours porteuse d'une sonde, chaque tentative d'ablation se soldant par une rétention d'urine ; malgré la poursuite du traitement par le Kiron(o), les examens urinaires de contrôle montrent la persistance de l'infection à Colibacilles.

Le 12 novembre 1973, soit cinq semaines après l'accident, la malade est transférée dans le service de Rééducation. La numération globulaire indique alors 7 200 globules blancs.

Le 20 novembre 1973, on note une fièvre à 39°C, avec pyurie, et l'examen cyto-bactériologique des urines révèle $10^9$ colibacilles par ml ; l'examen clinique demeure normal.

Le traitement instauré comporte chaque jour :

- 3 grammes d'Ampicilline (Totapen°) par voie veineuse,
- 120 milligrammes de Gentamycine (Gentalline°) en intramusculaire,

- la poursuite du Kiron (°) à la dose de un comprimé.

Le 25 novembre 1973, l'apyrexie est obtenue ; le Totapen est donné per os. L'hémogramme indique 7 400 globules blancs, dont 64 % de polynucléaires neutrophiles.

Le 27 novembre 1973, la malade est de nouveau fébrile (température à 39°C), malgré la poursuite du traitement.

Le 29 novembre 1973, on note la persistance d'une fièvre oscillante, avec des pics à 40°C. L'examen clinique montre une angine érythémateuse, ainsi qu'une éruption prurigineuse scarlatiniforme généralisée ; cette dernière est apparue après Totapen ; elle a disparu en 48 heures après l'arrêt de cette drogue. Le traitement est alors modifié de la façon suivante :

- arrêt de la Sulfamétoxydiazine (Kiron°) ;
- perfusions de sérum glucosé isotonique ;
- administration de Keflin (°) par voie veineuse, en remplacement du Totapen (°) ;
- poursuite de la Gentamycine par voie intra-musculaire.

Le 3 décembre 1973, la malade est transférée dans le service de Médecine du Centre Hospitalier Intercommunal de Poissy (service du Pr NENNA) pour persistance de la fièvre à 40°C.

La malade avait donc absorbé du Kiron (°) pendant 38 jours, soit une doze totale de 39 comprimés dosés à 0,50 grammes de Sulfamétoxydiazine.

L'examen clinique montre une angine érythémateuse, ± des râles sous-crépitants disséminés dans les deux champs pulmonaires. L'auscultation cardiaque est normale. On note toutefois une légère hépatomégalie, un signe de Harzer, et une légère cyanose.

La numération globulaire pratiquée en urgence le même jour montre 3 600 000 globules rouges et 13 000 globules blancs.

La malade est alors traitée par :

- des perfusions intra-veineuses de Kéflin(°), 6 grammes par jour
- la Gentamycine, 120 mg par jour en intra-musculaire,
- un mucolytique et de l'oxygène par sonde nasale,
- un régime sans sel strict et l'isolement.

Le 4 décembre 1973, le bilan biologique pratiqué révèle :

3 600 000 globules rouges par ml,

Hémoglobine : 11,5 g

Hématocrite : 36,5 %

Leococytes : 1 100 dont 4 % de polynucléaires neutrophiles (soit 44 par ml)

96 % de lymphocytes (soit 1 056 par ml, valeur normale)

260 000 plaquettes par ml.

La vitesse de sédimentation est de :

60 à la première heure,

100 à la deuxième heure.

Les trois hémocultures pratiquées permettent d'isoler des Klebsielles, germe également présent dans le prélèvement de gorge, dans l'expectoration, et dans les urines.

Il s'agit donc d'une agranulocytose avec une septicémie, chez une malade pyurique, âgée et alitée.

Le 6 décembre 1973, l'agranulocytose poursuit son évolution avec 1 600 globules blancs dont 2 % de polynucléaires neutrophiles, soit 32 par ml.

La malade reçoit deux culots leucocytaires .
Le myélogramme indique un arrêt de la maturation de la lignée granuleuse au stade myélocyte (Cf. tableau).

Il persiste une légère anémie à 3 300 000 hématies.
Le nombre de plaquettes reste stable à 260 000 par mm3.

Le MYELOGRAMME PRATIQUE le 6 DECEMBRE 1973 donne le résultat suivant :

Cellules souches :

- cellules réticulaires : 3
- hémocytoblastes : 0

Mégacaryocites : rares

Cellules étrangères :

absence

Eléments granuleux :

- neutrophiles :
  - + myéloblastes : 1
  - + promyélocytes : 11
  - + myélocytes : 20
  - + métamyélocytes : 0
  - + polynucléaires : 0
- Eosinophiles :
  - + myélocytes : 5
  - + métamyélocytes : 0
  - + polynucléaires : 0
- Basophiles : 0

On peut noter l'arrêt de la maturation au stade myélocytaire, mais persistance de promyélocytes et d'éosinophiles.
Absence d'atteinte des érythrocytes.

Erythroblastes :

- proérythroblastes : 1
- basophiles : 6
- polychromatophiles : 13
- acidophiles : 28

Eléments non myéloïdes :

| | | | |
|---|---|---|---|
| - lymphocytes | : 12 | - plasmocytes | : 1 |
| - monocytes | : 1 | - histiocytes | : 1 |
| - plasmocytes | : 1 | | |

Le 7 décembre 1973, la fièvre baisse à 38°C ; la numération formule sanguine indique 1 600 globules blancs, dont 2 % de polynucléaires neutrophiles (soit 32 par ml).

Le 8 décembre 1973, la malade est apyrétique : on assiste parallèlement à une remontée du chiffre des granulocytes : 2 400 globules blancs dont 7 % de polynucléaires neutrophiles (soit 164 par ml.).

Le pic régénératif va se produire ensuite très rapidement, puisque les hémogrammes ultérieurs montrent :

- le 10 décembre 1973, 13 900 globules blancs, dont 43 % de polynucléaires neutrophiles ; on note également une myélémie avec 1 promyélocyte, 16 myélocytes neutrophiles, et 14 métamyélocytes par ml de sang circulant ; parallèlement, l'anémie s'est spontanément corrigée, puisque l'on note 4 210 000 hématies.

- le 11 décembre : 21 400 globules blancs dont 53 % de P.N.

- le 12 décembre : 22 400 globules blancs dont 69 % de P.N. (avec 24 myélocytes et 25 métamyélocytes)
- le 14 décembre : 26 200 globules blancs dont 60 % de P.N.
- le 15 décembre : 28 700 globules blancs dont 55 % de P.N.
- le 19 décembre : 14 500 globules blancs dont 66 % de P.N.
- le 24 décembre : 8 300 globules blancs dont 57 % de P.N.

Parallèlement, on assiste à une régression complète des signes infectieux. La malade retourne dans le service de rééducation le 3 janvier 1974. Elle rentrera chez elle le 13 mars 1974 en parfait état général.

Le 10 avril 1974, un test de Shelley est pratiqué avec Kiron(°) et Totapen(°). Les résultats sont les suivants :

- Kiron(°) : ++ (soit 40 à 50 % des basophiles dégranulés)
- Totapen (°) : 0

Ce test, pratiqué en parallèle au Centre d'allergologie de la Fondation Rothschild et au laboratoire du Centre Hospitalier Intercommunal de Poissy (Pr. ag. GIUDICELLI, Melle CARRERE) apporte des arguments en faveur de la responsabilité du Kiron(°) dans cette agranulocytose aiguë.

En effet, si l'étiologie toxique médicamenteuse était peu douteuse, l'agent pouvait être discuté. Certes, la prise prolongée (38 jours) de Kiron(°) tendait à le désigner, mais la survenue de l'épisode allergique au Totapen(°) pouvait laisser subsister un doute.

-:-

SULFAMETOXYDIAZINE

-:-

La sulfamétoxydiazine est peu soluble dans l'eau, mais très soluble dans le sérum et dans l'urine.

Son action est bactériostatique. Le mécanisme biochimique d'action de cette classe de médicaments est un antagonisme compétitif entre la molécule et l'acide para-amino-benzoïque, inhibant ainsi la synthèse bactérienne d'acide folique.

Un faible pourcentage de la drogue subit une acétylation sur le $NH_2$ en para au niveau du foie. Cette acétylation rend la molécule inactive, sans diminuer sa toxicité.

L'élimination des sulfamides est exclusivement urinaire.

## I) DEFINITIONS ET GENERALITES SUR L'AGRANULOCYTOSE AIGUE

Le terme d'agranulocytose aiguë définit une granulocytopénie extrême, d'apparition brutale, presque toujours secondaire à l'absorption de médicament.

La fréquence d'apparition varie de 0,13 à 1,75 % selon le médicament (B. DREYFUS). Elle se rencontre essentiellement chez l'adulte, et touche plus volontiers la femme.

Elle peut être associée (1 cas sur 20) à une anémie ou à une thrombopénie (B. DREYFUS et H. ROCHANT). La pancytopénie reste fort heureusement l'exception.

Nous laisserons de côté les granulocytopénies régulières, provoquées par les thérapeutiques cyto-toxiques des affections malignes, ainsi que par les irradiations, pour ne traiter que des agranulocytoses accidentelles, compliquant un traitement de façon imprévisible.

L'étude de ces accidents montre deux mécanismes possibles :

- dans certains cas, il s'agit de l'inhibition de la reproduction des cellules souches myélocytaires ; ceci réalise un phénomène central.

- dans d'autres cas, la granulocytopénie est due à une lyse cellulaire intra-médullaire et dans le sang circulant par un mécanisme immuno-allergique.

Dans les deux cas, ni la gravité de l'atteinte hématologique, ni la fréquence ne sont en rapport avec la dose de médicament absorbée.

L'apparition clinique est en règle brutale, débutant par une poussée fébrile intense, associée à des signes infectieux nets. Une angine est fréquemment présente dans ce tableau.

Les examens systématiques pratiqués, parmi lesquels l'hémogramme, est fondamental permettant de reconnaître l'agranulocytose avant qu'elle ne soit compliquée de septicémie.

Le myélogramme donne des résultats variables :

- exceptionnellement, le myélogramme peut être normal ;
- le plus souvent, il révèle un arrêt de la maturation au stade métamyélocyte, myélocyte, ou surtout promyélocyte ;
- enfin, il peut révéler une disparition complète de la lignée granuleuse.

Le myélogramme permet dans une certaine mesure d'établir un pronostic.

En règle générale, l'évolution est favorable en quelques jours à quelques semaines après l'arrêt de la drogue, et sous antibiothérapie intense ; toutefois, quelques évolutions mortelles ont été décrites.

Rappelons enfin la diversité des produits pouvant être en cause, et par là-même la difficulté de l'enquête étiologique. L'excipient commun à certains d'entre eux pourrait être responsable, mais il s'avère que la purification du médicament ne modifie pas le pourcentage des accidents toxiques. Mais, ceci n'est peut être pas à affirmer dans tous les cas. L'enquête étiologique est pourtant primordiale pour éviter une récidive en supprimant définitivement tous les médicaments contenant la molécule incriminée.

-:-

## II - LA RECHERCHE DU MECANISME ALLERGIQUE

## (LES DIFFERENTES TECHNIQUES)

-:-

### A) IN VITRO

#### 1) Le test de transformation lymphoblastique (T.T.L)

Ce test, d'après R. WOLFRAMM dans son précis consacré aux allergies, est basé sur la transformation lymphoblastique des petits lymphocytes en présence d'un antigène auquel ils sont déjà sensibilisés. Les petits lymphocytes sont des cellules de 6 à 8 µ de diamètre, dont les neuf dixièmes sont occupés par un volumineux noyau à chromatine en motte. Les lymphoblastes, au contraire, sont de grandes cellules de 20 à 30µ de diamètre, au cytoplasme comportant plusieurs vacuoles, avec un noyau à chromatine réticulée.

Le prélèvement de sang du malade, effectué 3 à 4 semaines après l'allergie par arrêt du médicament mis en cause, est filmé pour isoler les lymphocytes.

Trois cultures en milieu adéquat sont réalisées : l'une seule (le témoin), la seconde additionnée de phyto hémagglutinine, la troisième additionnée de l'antigène suspectée.

Le test n'est interprétable, que si la lecture des deux premiers tubes montre 0 à 1 % de cellules transformées dans la culture isolée, et 60 à 80 % de cellules transformées dans la culture avec phyto hémagglutinine. Dans ces conditions, le test est dit positif si le tube avec antigène montre 4 à 5 % de cellules transformées, très positif s'il en montre 15 %, alors qu'il est considéré comme négatif s'il y a moins de 1 % de transformation lymphoblastique.

Le délai de 3 semaines après arrêt du médicament est nécessaire pour permettre aux lymphocytes du patient d'acquérir une certaine sensibilité vis-à-vis de l'antigène.

Le T.T.L. est l'un des deux grands tests dans l'allergie médicamenteuse (avec le test de Shelley). Il peut toutefois fournir de fausses négativités (jusqu'à 5 %).

2) Test de SHELLEY

(ou test de dégranulation des basophiles)

Ce test, introduit par SHELLEY en 1961 et peu modifié depuis, s'adresse au dépistage des anticorps sériques, de type réaginique. Il trouve sa principale indication dans l'allergie médicamenteuse, de type immédiat, relayé par le test de transformation lymphoblastique dans les allergies médicamenteuses de type retardé.

Le test de Shelley met en évidence, in vitro, une réaction antigène anticorps en présence de leucocytes basophiles. L'antigène est représenté par le médicament suspecté et les anticorps sont ceux éventuellement présents dans le sérum du malade. Quand le conflit antigène-anticorps est réalisé en présence de polynucléaires basophiles, on voit au microscope les basophiles expulser leurs granulations, modifier leur morphologie, et prendre l'aspect de cellules éclatées. Si ces polynucléaires appartiennent au malade dont on étudie le sérum, le test est direct. Si les polynucléaires basophiles utilisés n'appartiennent pas au malade c'est un test indirect. On peut en effet utiliser du sang de lapin, dont la formule leucocytaire est dix fois plus riche en basophiles que celle de l'homme.

Le test direct présente l'avantage de reproduire exactement ce qui se passe in vivo. La libération de médiateurs chimiques, dont l'histamine, à partir des granulocytes, est un élément essentiel dans le déclenchement de la réaction allergique pure.

Le test de Shelley est positif au-delà d'un certain pourcentage de cellules transformées, et le degré de la réaction est évalué en fonction du pourcentage observé. (Dans le cas particulier de l'observation présentée ici, il y avait 40 à 50 % de basophiles dégranulés en présence de Kiron°, notés ++).

Actuellement, ce test simple, fiable si l'on suit une technique rigoureuse, et fidèle (positif dans plus de 90 % des allergies) est une bonne référence pour l'allergie médicamenteuse.

On lui reproche néanmoins des fausses positivités, dues à la fragilité du basophile, qui peut se dégranuler sous l'effet de facteurs non spécifiques.

B) IN VIVO

Dans le cas de l'allergie médicamenteuse, il s'agit essentiellement du test de PRAUSNITZ-KÜSTNER, dit test de transfert passif. Il résulte (toujours d'après R. WOLFRAMM) en effet de la possibilité d'un transfert passif de l'allergie chez l'homme.

Le sérum du malade exploré est injecté en intra-dermique à un individu témoin, non allergique, à la dose de 0,1 ml. Après 24 heures, on injecte au même point 0,1 ml d'une solution de l'antigène à tester. Si le sérum du malade contenait des anticorps réagissant avec l'allergène injecté, ils se sont fixés sur les cellules cutanées du sujet témoin. On assiste dans ce cas, lors de l'injection de l'antigène à une réaction

cutanée chez le témoin, résultant du conflit antigène-anticorps. Cette réaction se traduit par un oedème et un érythème apparaissant 5 à 40 minutes après l'injection de l'allergène. On se sera bien sûr assuré que l'allergène seul ne déclenche pas chez le témoin une réaction irritative non spécifique.

Ce test est très spécifique, et démontre la présence d'anticorps dans le sérum du malade. Il est donc très fidèle. Malheureusement, la nécessité du témoin fait qu'il est peu couramment pratiqué.

(Une variante de ce test a été décrite par
en utilisant un singe comme témoin).

-:-

## III - ANTICORPS IMPLIQUES DANS LES REACTIONS ALLERGIQUES

-:-

Les réagines :

Les réagines, classées depuis peu dans les immunoglobulines E sont des anticorps homocytotropiques, c'est-à-dire ne sensibilisant que des sujets d'un même groupe d'espèces. Elles ne fixent pas le complément. Leur concentration normalement à 300 nanogrammes par ml peut être multipliée par 6 à 12 en cas d'allergie.

Les anticorps anaphylactisants non réaginiques :

Ils appartiennent aux immunoglobulines , et sont hétérocytotropiques (sensibilisant plusieurs espèces). On pense actuellement que ce type d'anticorps est responsable des chocs anaphylactiques médicamenteux.

Les précipitines :

Appartenant également aux immunoglobulines G , elles fixent le complément. Elles sont impliquées dans les réactions du type phénomène d'Arthus.

Dans l'allergie médicamenteuse non anaphylactique, les anticorps essentiellement mis en jeu sont de type réaginique.

-:-

## IV - ETUDE PHYSIOPATHOLOGIQUE

-:-

### A/ Phénomène toxique

Nombre d'agranulocytoses aiguës restent inexpliquées. Tous les tests immunologiques mis en oeuvre demeurent négatifs. Mais sont-ils suffisamment sensibles pour nier définitivement un processus immuno-allergique ?

On évoque d'autres mécanismes, notamment devant des troubles de la formation, et non seulement de la maturation, des cellules granuleuses. L'hypothèse d'un déficit enzymatique entraînant une fragilité anormale de la cellule à la drogue incriminée n'a jamais pu être démontrée.

On incrimine un mécanisme toxique devant les éléments suivants :

- on remarque un trouble de la formation des cellules granuleuses ;
- l'agranulocytose est d'apparition progressive ;
- l'accident survient en début de traitement, sans notion de sensibilisation antérieure ou de prise prolongée

- on note des anomalies morphologiques des autres lignées sanguines
- enfin, les tests sérologiques sont tous négatifs.

Mécanisme :

Il est vraisemblable que l'on classe actuellement dans cette rubrique deux formes physiopathologiques différentes d'agranulocytose. En effet, en sus des formes toxiques vraies, on classe dans ce chapitre des agranulocytoses dont le mécanisme est très certainement immuno-allergique, mais dans lesquelles les tests sérologiques restent négatifs. Nous avons vu en effet que la sensibilité de ces tests est parfois insuffisante.

Dans l'agranulocytose de type toxique vrai, la posologie du médicament responsable est voisine de la dose quotidienne prescrite habituellement en thérapeutique. Tous les examens complémentaires pratiqués en vue de mettre en évidence un anticorps réagissant avec la molécule incriminée ou ses métabolites demeurent négatifs.

Il est possible de prouver la physiopathologie de type toxique d'un tel accident, au prix d'un examen complémentaire assez complexe. On sait que si l'on ajoute à une culture de moelle osseuse de la thymidine tritiée, il est possible de mesurer le degré d'absorption de cette thymidine dans l'ADN des

granuloblastes, ainsi que l'index mitotique (pourcentage de mitoses par rapport à une population donnée ).

Des expériences faites avec la chlorpromazine ont montré que l'on pouvait déterminer deux types de population. Dans la population témoin l'adjonction de chlorpromazine ne modifie ni le degré d'absorption de la thymidine marquée, ni l'index mitotique de la culture des granuloblastes. Dans la population dite sensible, l'adjonction de chlorpromazine entraîne une chute brutale des deux indices cités, reproduction in vitro de l'agranulocytose de type central.

Malheureusement, les causes de l'inhibition brutale de l'activité mitotique des populations dites sensibles n'ont pas été découvertes.

B/ Phénomène immuno-allergique

On évoque une physiopathologie immuno-allergique devant quelques éléments cliniques :

- la granulocytopénie est en règle isolée, sans atteinte des autres lignées. Mais cette règle n'est pas absolue : on note parfois - notamment dans l'observation rapportée - une légère anémie associée, aux environs de 3 000 000 par ml. ; l'étiologie n'en a jamais pu être précisée.

- l'accident ne survient pas d'emblée lors des premiers jours de traitement, mais soit après une prise prolongée, comme c'est le cas ici, soit lors d'une deuxième administration. La première prise est alors dite de sensibilisation. Dans les deux hypothèses, la durée séparant la première prise de l'accident peut varier de deux semaines à plusieurs années, rendant ainsi l'enquête étiologique très complexe.

- la régression spontanée de l'accident survient rapidement (deux à trois semaines) après l'arrêt de la drogue incriminée. Néanmoins, cette règle n'est pas formelle ; en effet, la concentration sérique de la molécule en cause peut demeurer élevée après l'arrêt de la thérapeutique, soit du fait d'une excrétion perturbée (insuffisance rénale par exemple), soit du fait d'un métabolisme anormalement lent (insuffisance hépatique ou déficit enzymatique).

En fait, l'étiologie immuno-allergique de la granulocytopénie ne peut être prouvée que par la découverte, dans le sérum du malade, d'un anticorps détruisant les granulocytes.

Les tests hématologiques proposés sont nombreux, mais comme nous l'avons vu, leur sensibilité, et par là-même leur valeur, est très variable. En outre leur négativité peut être due au fait que l'allergène responsable n'est pas toujours la molécule médicamenteuse elle-même, mais parfois l'un de ses métabolites.

MECANISME

Dans ce type d'accidents, l'agranulocytose est due à la destruction des cellules par des anticorps du sujet. Cette destruction n'intéresse la lignée granuleuse qu'à partir d'un stade déterminé (le plus souvent promyélocyte), et l'on note même une prolifération régénérative des stades antérieurs.

La seule donnée certaine que nous possédions actuellement dans ce mécanisme, est que les anticorps ne sont pas produits par la cellule elle-même, c'est-à-dire qu'il n'y a pas auto-destruction des granulocytes.

D'autre part, la fabrication d'anticorps ne peut être induite que par une substance "organique", c'est-à-dire de poids moléculaire élevé. Il est donc nécessaire d'imaginer la combinaison de la molécule médicamenteuse à une macromolécule pour donner naissance à l'antigène inducteur.

Deux théories sur cette combinaison sont en présence :
- Dans la première, la combinaison de la molécule de drogue se fait avec une macromolécule plasmatique. Cette association joue le rôle d'allergène, et induit la création d'anticorps. On voit que dans cette théorie, les cellules cibles n'interviennent pas dans la sensibilisation, et c'est par "coïncidence"

que les anticorps induits sont actifs contre elles. Il faut admettre alors une ressemblance antigénique entre le motif hapténique médicament - macro-molécule plasmatique et l'un des antigènes de la membrane cellulaire.

La deuxième théorie est proche de celle qu'ACKROYD a formulée pour la thrombopénie immunologique par lyse plaquettaire. Dans cette hypothèse, la combinaison de la molécule médicamenteuse se fait avec une protéine de la membrane cellulaire du granulocyte. Il y a alors création d'un anticorps actif exclusivement contre cette association. Lors de la réadministration de la drogue, parfois plusieurs années après, la molécule médicamenteuse se combine à nouveau avec la protéine de la membrane cellulaire. Puis la fixation du complément provoque la cytolyse, entraînant ainsi l'agranulocytose.

-:-

## COMPARAISON AVEC L'OBSERVATION

-:-

Si nous reprenons les critères cliniques de l'agranulocytose dans l'observation qui nous intéresse, nous constatons un certain nombre d'éléments en faveur du mécanisme immuno-allergique.

- La granulocytopénie peut être considérée comme isolée, En effet, nous avons vu que la discrète anémie associée est fréquente, et, semble-t-il, sans rapport avec le mécanisme de l'agranulocytose.

- L'accident n'est pas survenu d'emblée, mais après un traitement prolongé par la Sulfamétoxydiazine (38 Jours de traitement, soit une absorption totale de 39 comprimés).

- L'agranulocytose est d'emblée totale.

- La régression spontanée est survenue rapidement après l'arrêt de la drogue responsable.

- Il n'y a pas de trouble de formation de la lignée granuleuse (1 myéloblaste, 11 promyélocytes, 20 myélocytes) mais un arrêt de la maturation : la lyse n'intéresse la lignée

qu'à partir du stade métamyélocytes.

- Il n'existe pas d'anomalie morphologique des autres lignées sanguines.

- Enfin, sur le plan du terrain, on note un asthme évoluant depuis 37 années. Il est également à noter le petit accident cutané au Totapen, qui bien que sans aucun rapport avec l'accident hématologique, confirme le terrain allergique.

- Sur le plan biologique, le test de Shelley, positif à deux croix, est un argument important pour le mécanisme immuno-allergique.

-:-

# THERAPEUTIQUE

-:-

La thérapeutique de l'agranulocytose aiguë médicamenteuse a pour but essentiel de prévenir les complications, infectieuses essentiellement, cause principale de mortalité.

Elle comprend donc :

- l'arrêt du médicament incriminé. Nous avons vu qu'il est parfois difficile à déterminer, et en cas de doute toute thérapeutique pré-existante devra être arrêtée.

- L'isolement strict en chambre stérile.

- Une antibiothérapie : association de deux antibiotiques, à doses élevée, après avoir effectué les prélèvements usuels. Le risque infectieux et notamment la septicémie, domine en effet le pronostic.

- Les transfusions de culot leucocytaire sont très discutées. Il est certain que si elles sont efficaces, ce n'est que pendant une durée très courte, toutefois, leur non-toxicité plaide en leur faveur.

L'évolution est règle bonne : en effet, on assiste à une remontée des leucocytes circulants à un chiffre normal dans un délai de 10 à 25 jours.

Cette normalisation est presque toujours suivie d'une poussée d'hyperleucocytose réactionnelle rentrant spontanément dans l'ordre en quelques jours ou quelques semaines.

Le pronostic est dominé par les complications, essentiellement infectieuses. Lorsqu'il ne s'agit que d'une angine ou d'une pneumopathie, la thérapeutique décrite assure une évolution favorable ; mais le mode de début d'une agranulocytose est une septicémie dans un nombre de cas non négligeable.

Le pronostic devient alors celui de la septicémie, et non plus celui de l'agranulocytose. Cette complication est la cause principale de mortalité dans ce tyle d'accident hématologique.

# CONCLUSIONS

-:-

Nous rapportons un cas d'agranulocytose aiguë contemporaine de la prise de Sulfamétoxydiazine, évoluant vers la guérison sans séquelle.

Le test de dégranulation des basophiles permet de confirmer l'action élective de la Sulfamétoxydiazine et apporte un examen de valeur pour préciser l'étiologie. Il semble bien s'agir d'un mécanisme immuno-allergique.

Il ne permet pas cependant de dépister au cours d'un traitement médicamenteux les sujets susceptibles de présenter ce type d'accident.

Vu :

Le Président :

Signé : NENNA

Vu :

Le Doyen :

Signé : C. BETOURNE

Vu et permis d'imprimer :

Le Chancelier de l'Université

Signé : R. MALLET

# BIBLIOGRAPHIE

-:-

WOLFROMM R.

Techniques en allergie.

KARPATKIN S., STRICK N., KARPATKIN M., SISKINO G.

Cumulative experience in the detection of antiplatelet antibody in 234 Patients.

In : Journal of medicine, 1972 a 2.

ROUDIER R. et VIALLIER J.

Une nouvelle technique du test de Shelley. Sa réalisation, ses possibilités, ses limites.

In : Journal de Médecine de Lyon, 1973, nº 1258.

BLOCH-MICHEL E., HERMAN D., IMBERT J.C. et WOLFROMM R.

Progrès en allergologie.

In Revue du Praticien, 1971, 21, 30 bis.

BARGE A. et COLOMBANI J.

Cytopenies médicamenteuses immuno-allergiques.

In : Cahiers du Collège de Médecine, 1969, 10 (6)

MAYER S., FALKENRODT A., TONGIO M.M. et BERREBI A.

Les lymphocytotoxines froides. Etude critique de la technique.

In Pathologie, Biologie, Novembre 1973, 21, nº 9.

DESTAING F., VILLAND J., CARLI H., CARLI P.M., MARTIN F. et KEPPING Cl.

Agranulocytose transitoire au cours d'un traitement par le Sulfamethoxazole-triméthoprime.

In Annales de Médecine Interne, février 1972, 123, nº 2.

LESBRE F.X., PAYEN G., BARTOLI M., DALY J.P., CANICAVE J.C.

Etude cytologique d'une agranulosytose aiguë médicamenteuse.

In Médecine et Armées, 1974, 2, 2.

NAJEAN Y.

Etiologie d'une agranulocytose isolée.

In Consultations médico-chirurgicales, décembre 1973, 93 - 52.

WILLIAMSON G.D., CROWE G.R.

Trimethoprim-Sulphamethoxazole mixtures and agranulocytoses.

In The Medical Journal of Australia, décembre 1972, 2.

DREYFUS B. et ROCHANT H.

Agranulocytoses aiguës médicamenteuses

In Le sang?

LE CACHEUX C. et HERLICOVIEZ M.

L'agranulocytose au Pyramidon.

In Ouest Médical, 1972, 25, 8.

PALVA J.P. et coll.

Agranulocytosis associated with trimethoprim-sulphamethoxazole.

In Br. Med. Journal, octobre 1971, 4, 301.

STAMPS T.J. et coll.

Trimethoprim Sulphamethoxazole in thyphoid fever.

In Br. Med. Journal, janvier 1972, 1, 176.

DESTAING F. et coll.

Transicut agranulocytosis in the course of treatment with sulfamethoxazole-trimethoprim.

In Annales de Médecine Interne, février 1972, 123.

MAURER L.M. et coll.

Lymphocyte transformation observed in sulfamulon agranulocytosis.

In Plast. reconst. Surg., novembre 1970, 46.

VIALA J.J., DECHAVANNE M., et DIDAY M.

Evolution des neutropénies aiguës toxiques et cinétique granulocytaire.

In Société médicale des Hôpitaux de Lyon, novembre 1972.

WIBERG J.J. et coll.

Methimazole toxicity from high doses.

In Ann. Intern. Med., septembre 1972, 77.

# S E R M E N T

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

-:-